Aus dem Institut für Pharmakologie und Toxikologie der
Universität Marburg
Direktor: Prof. Dr. med. W. Schmid

Die Wirkung induzierender Pharmaka auf die Plasmaproteinsynthese von Ratten bei Entblutungshypovolämie und experimenteller Leberzirrhose

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität zu Marburg

vorgelegt von

Rudolf Möckel
aus Marburg

Marburg 1972

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg

Aus dem Institut für Pharmakologie und Toxikologie der
Universität Marburg
Direktor: Prof. Dr. med. W. Schmid

Die Wirkung induzierender Pharmaka auf die Plasmaproteinsynthese von Ratten bei Entblutungshypovolämie und experimenteller Leberzirrhose

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität zu Marburg

vorgelegt von

Rudolf Möckel

aus Marburg

Marburg 1972

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin
der Universität Marburg am 7. April 1972

gedruckt mit Genehmigung des Fachbereiches

Dekan: Prof. Dr. med. H. Oepen
Referent: Prof. Dr. med. W. Kunz
Correferent: Prof. Dr. med. W. Schmid

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
A	EINLEITUNG	1
B	METHODIK	4
	1. Tierhaltung	4
	2. Applikation der Pharmaka	4
	3. Blutentnahme	5
	4. Bluteiweißanalyse und -bestimmung	5
	a) Elektrophorese	5
	b) Biuret-Bestimmung	6
	5. Inkorporationsversuche mit markierten Aminosäuren	7
	6. Statistik	8
C	EXPERIMENTELLER TEIL	9
	I. Die Plasmaproteine der Ratte und ihre Beeinflussung durch induzierende Pharmaka	9
	1. Bluteiweißgehalte unbehandelter Ratten	9
	2. Beeinflussung der Bluteiweißgehalte durch Phenobarbital und Hydantoin	9
	II. Die Veränderungen der Bluteiweißgehalte bei experimenteller Entblutungshypovolämie und ihre Beeinflussung durch Pharmaka	14
	1. Zeitverlauf der Resynthese der Bluteiweißkörper bei unbehandelten Tieren	14
	2. Beeinflussung der Resynthese der Bluteiweißkörper durch induzierende Pharmaka	17
	a) Verlauf der Resynthese	17
	b) Abhängigkeit der Resynthesebeeinflussung von der Applikationsdauer der Pharmaka	17
	3. Bestimmung der Synthese von Plasmaproteinen durch Analyse des Einbaus markierter Aminosäuren	24

Seite

III. Beeinflussung der Serumproteinveränderungen bei experimenteller Leberzirrhose durch induzierende Pharmaka 31

1. Veränderungen der Serumeiweißgehalte bei der Thioacetamid-Leberzirrhose der Ratte 31

a) Veränderungen der Bluteiweißwerte bei menschlicher und tierexperimenteller Leberzirrhose 31

b) Verlauf der Thioacetamid-Leberzirrhose bei der Ratte 33

c) Rückbildung der Bluteiweißkörper nach Absetzen von Thioacetamid 36

2. Beeinflussung der Bluteiweißveränderungen zirrhotischer Ratten durch induzierende Pharmaka 36

D DISKUSSION 45

E ZUSAMMENFASSUNG 49

F LITERATUR 51

A Einleitung

Chronische Zufuhr zahlreicher Pharmaka und Fremdstoffe führt bei allen untersuchten Laboratoriumstieren zu einer Aktivierung der mikrosomalen Metabolisierungsenzyme der Leber. Der Anstieg der Enzymfunktion beruht initial auf einer Steigerung der katalytischen Enzymaktivität und darauf folgend bei sehr effektiven Substanzen vor allem auf einer Vergrößerung der Enzymmenge. Das zeigt sich in einer biochemisch erfaßbaren Zunahme der mikrosomalen Cytochromgehalte, sowie in einer elektronenmikroskopisch sichtbaren Vermehrung der enzymtragenden Strukturen des glatten endoplasmatischen Retikulums in der Leberzelle. (REMMER et al. 1958, 1962, 1963).
Bei sehr starker Induktion dieses spezifischen Systems der fremdstoffabbauenden Enzyme kommt es darüber hinaus regelmäßig zum Gehaltsanstieg zahlreicher cytoplasmatischer und mitochondrialer Enzyme (KUNZ et al. 1966 a) der, verbunden mit der Vermehrung von Strukturproteinen und Lipoiden, zu einer Vergrößerung der Leber bis zur Verdoppelung des Organvolumens führt. (Zus. Lit. bei GOLDBERG et al. 1966, KORANSKY et al. 1969, KUNZ et al. 1966 b, 1969). Nach Abschluß der Wachstumsphase liegen in der durch Pharmaka vergrösserten Leber alle Zellbestandteile, wie Proteine, Phospholipoide, Triglyceride, RNS und DNS in nahezu physiologischen Proportionen vor; die Aktivitäten von über 30 bisher untersuchten Enzymen der verschiedenen Zellkompartimente sind ebenfalls unter Beibehaltung ihrer Proportionskonstanz der Gewichtszunahme entsprechend vermehrt.

Ursache, kausale Mechanismen und pharmakologisch-toxikologische Bedeutung dieser durch Fremdstoffe induzierten Lebervergrößerung sind noch weitgehend ungeklärt. Es ist einmal denkbar, daß Neusynthese, erhöhter

Umsatz und gesteigerte Funktion der initial induzierten Mikrosomenenzyme die erhöhte Kapazität umfangreicher Enzymgruppen des Synthese- und Energiestoffwechsels erfordern. Dieser sekundär induzierte Anstieg der extramikrosomalen Enzyme wäre danach ebenfalls ausschließlich funktionell mit der Fremdstoffmetabolisierung verbunden. Stoffwechselabläufe, die außerhalb dieses Bereiches liegen, würden in diesem Falle unbeeinflußt bleiben. Es läge damit eine zwar große Zellanteile umfassende, jedoch spezifische Adaptation an eine erhöhte Belastung vor, die ohne Bedeutung für die übrigen Organfunktionen wäre oder sich möglicherweise negativ auswirken könnte.

Viele Befunde, wie unter anderem die sehr gleichmäßige Zunahme aller bisher untersuchten Zellbestandteile und Enzyme, legen jedoch die Annahme nahe, daß es sich hier nicht nur um die Aktivierung eines isolierten Funktionssystems handelt, sondern daß eine weitgehend proportionierte Zunahme aller hepatozellulären Elemente vorliegt, die auch zur Steigerung von Leberfunktionen führt, welche nicht unmittelbar oder mittelbar mit der Aktivierung der fremdstoffmetabolisierenden Enzyme verbunden sind. So wurde in der induzierten Leber eine Steigerung der exkretorischen Funktion, wie u. a. eine erhöhte Cholerese (ROBERTS 1967, KLAASEN 1969) und eine beschleunigte Bromsulphthalein-Elimination gefunden (KLAASEN 1968); ebenso konnte eine Steigerung der Bilirubinkonjugation nachgewiesen werden (CATZ 1962). Diese Beobachtungen haben bereits zu Versuchen einer klinisch-therapeutischen Anwendung geführt. (Zus. Lit. bei CONNEY 1967, FRANKEN 1970, SHER 1971) Für beide vorstehend skizzierten Prinzipien sind in den letzten Jahren experimentelle Hinweise erbracht worden. (RICHTER et al. 19.., OBERDISSE et al. 1970, FRANKEN et al. 1970)
In der vorliegenden Arbeit sollte deshalb als Beitrag zur weiteren Klärung geprüft werden, ob in der durch

Fremdstoffinduktion vergrößerten Leber auch Stoffwechselfunktionen, die sicher keine Beziehung zur spezifischen Funktion und zur Synthese der arzneimittelmetabolisierenden Systeme besitzen, in positivem oder negativem Sinne beeinflußt werden. Als ein dafür geeignet erscheinendes und experimentell günstiges Modell wurde die Wirkung induzierender Substanzen auf die Synthese von Blutproteinen bei normalen und hypovolämischen Tieren, sowie bei verminderter Neubildung durch experimentelle Leberschädigung untersucht.

B Methodik

1. Tierhaltung

Die Untersuchungen wurden mit männlichen und weiblichen Wistar-Ratten des Stammes FW 49 der Firma Thomae, Biberach, durchgeführt.

Die Tiere hatten bei Versuchsbeginn ein mittleres Gewicht von 250 g und waren in gutem Allgemeinzustand.

Je 4 Tiere, ab 350 g Gewicht je 3 Tiere, wurden in Macrolon-Käfigen, 40 x 25 x 15 cm, gehalten. Sie wurden mit Altrumin-Trockenfutter der Fa. Altrogge, Brackwede, ernährt und erhielten aus Saugflaschen Leitungswasser. Futter und Flüssigkeit standen ad libidum zur Verfügung. Falls erforderlich, wurden Futter- und Flüssigkeitsverbrauch gemessen.

Die Tiere wurden in einem klimatisierten Stall mit 12-stündigem Dunkel-Hell-Rhythmus gehalten. Die Raumtemperatur betrug 22 - 24 ^{o} C, die relative Luftfeuchtigkeit lag bei 55 - 60 %.

2. Applikation der Pharmaka

Zur Erzeugung einer experimentellen Leberzirrhose erhielten die Tiere während der gesamten Versuchsdauer Thioazetamid 0,02 %ig, das im Trinkwasser gelöst war. Das entspricht etwa einer mittleren täglichen Aufnahme von 10 mg/kg Körpergewicht pro Ratte.

Als induzierende Substanzen wurden die sehr effektiven Präparate Phenobarbital und ein Thiohydantoinderivat untersucht.

Phenobarbital-Na wurde als 0,1 %ige Lösung ebenfalls mit dem Trinkwasser zugeführt. Hier lag die mittlere tägliche Dosis bei etwa 50 mg/kg Körpergewicht je Ratte.

Thiohydantoin konnte im Trinkwasser wegen seiner schlechten Löslichkeit nur in einer Konzentration von 0,05 % verabfolgt werden. Die aufgenommene tägliche Gesamtdosis lag bei 25 mg/kg Körpergewicht.

Die Trinkmenge wurde durch die gleichzeitige Zufuhr der Pharmaka nicht beeinflußt.

Zur Untersuchung der Synthese der Bluteiweißkörper wurde C_{14} Leucin i. p. in wässriger Lösung appliziert.

3. Blutentnahme

Bei der Notwendigkeit zu mehrfacher Abnahme kleiner Blutmengen wurde Blut mit Hilfe einer Saugglocke nach Coupieren der Schwanzspitze gewonnen. Auch bei sehr sorgfältigem Vorgehen war das Serum bei dieser Methode häufig stark hämolytisch und daher für die weiteren Analysen unbrauchbar. In der überwiegenden Zahl der Fälle wurde das Blut durch Herzpunktion gewonnen. Die Tiere wurden dabei auf einem OP-Tisch fixiert und mit Hilfe eines Ätherverdampfers der Fa. Dräger, Lübeck, oberflächlich narkotisiert. Zu analytischen Zwecken wurden 2 ml gewonnen. Bei den Entblutungsversuchen zur Analyse der Resynthese der Eiweißkörper wurden etwa 5 ml entnommen.

4. Trennung und Bestimmung der Bluteiweißkörper

Die Serumeiweiße wurden mittels Papier- und Membranfolien-Elektrophorese getrennt.

a) Papierelektrophorese

Die Trennung der Eiweißkörper wurde nach der horizontalen Methode in Kammern der Fa. Bender & Hobein,

München, durchgeführt. Es wurde ein Puffer nach Wunderly mit einem pH-Wert von 8,9 benutzt. Der Puffer bestand aus 10,3 g Na-Veronal, 1,84 g Veronal aufgefüllt ad 1 l aqua destillata.

Die Spannung betrug 110 V bei einer Stromstärke von 3 - 4 m A. Die vollständige Trennung der Bluteiweißkörper beanspruchte etwa 6 Stunden. Die Papierstreifen wurden anschließend für 3 - 5 Minuten mit Amidoschwarz angefärbt und daraufhin in Methanol-Eisessig entfärbt und im Trockenschrank bei 110 ^{o} getrocknet.

Die quantitative Auswertung geschah mit dem Integralschreiber der Fa. Zeiss oder mit Hilfe des Chromoscan (Soyce-Loebl), indem die Eiweißbanden mittels Remission abgetastet und in Form einer Extinktionskurve aufgezeichnet wurden.

Membranfolien-Elektrophorese

Es wurden Folien der Fa. Sartorius Membranfilter, Göttingen, verwandt. Die Trennung erfolgte in einer Universaltrennkammer der Fa. Shandon. Es wurde der gleiche Puffer benutzt.

Die Spannung betrug 200 V. Die Laufzeit war mit 30 - 60 Minuten erheblich kürzer. Nach dem Anfärben und Entfärben wurden die Folien blasenfrei auf Glasplatten aufgezogen und im Trockenschrank getrocknet. Anschließende Auswertung im Chromoscan.

b) Gesamt-Eiweißbestimmung mittels Biuret-Methode

Die Eiweißbestimmungen wurden mit Hilfe der Biuret-Methode nach den Angaben von BEISENHERZ et al. vorgenommen. (BEISENHERZ et al. 1953)

In ein Reagenzglas wurden für die Analyse 5 ml physiologische NaCl-Lösung, 0,1 ml Serum und 5 ml Biuret-

Reagenz pipettiert. Der Leerwert wurde hergestellt aus 5 ml physiologischer NaCl-Lösung und 5 ml Biuret-Reagenz. Nach 30 Minuten wurde die Extinktion der Probe gegen den Leerwert bei 546 nm in 2 cm Schichtdicke in einem Eppendorf-Photometer gemessen. Der Eiweißgehalt wurde ermittelt durch die Multiplikation des Extinktionswertes mit dem Faktor 17,3.

5. Inkorporationsversuche

Zur Beurteilung der Synthese der Bluteiweißkörper wurde die Radioaktivität der Serumproteine nach Applikation von ^{3}H Leucin, bzw. eines uniform ^{14}C markierten Aminosäurengemisches bestimmt. Beide Präparate stammten von Radiochemical Center Amersham (England). Die spezifischen Aktivitäten von ^{3}H-L-Leucin betrug 100 m Ci/mmol, die des Proteinhydrolysate nach Angabe des Herstellers 54 m Ci/milli Atom C.

Die Aminosäuren wurden in wässriger Lösung i. p. appliziert. Eine Stunde nach der Applikation der markierten Aminosäuren wurde Blut durch Herzpunktion gewonnen. Ein aliquoter Teil des Serums wurde elektrophoretisch aufgetrennt. (Papierelektrophorese). Nach Anfärbung und quantitativer Bestimmung der einzelnen Proteinbanden wurden diese ausgeschnitten und in Meßgläschen (Szintillationsmeßgläschen) mit 15 ml Toluol-PPO-Popop überführt. Von dem verbleibenden Serum wurden 0,1 ml zur Bestimmung der Gesamtaktivität in 10 ml Dioxan-Szintillator nach BRAY pipettiert. Zur Bestimmung der an Bluteiweiß gebundenen Aktivität wurde durch Zusatz von 1 ml 0,6 n Perchlorsäure die Gesamtproteine ausgefällt, abzentrifugiert, in 2 ml 0,1 n NaOH aufgenommen und mit 10 ml Dioxan-Szintillator nach BRAY gemischt. Die Aktivität aller Proben wurde im Flüssigkeitsszintillationszähler Mark I der Fa. Nuclear Chicago gemessen.

Die Quenchkorrektur wurde mit Hilfe eines externen ^{131}Barium-Standards unter Anwendung der Kanal-Verhältnismethode durchgeführt.

6. Statistik

Bei allen Kollektiven wurde die mittlere Abweichung der Einzelwerte und der Kollektivmittelwerte errechnet. Die statistische Sicherung wurde nach der T-Verteilung von Student unter Verwendung der wissenschaftlichen Tabellen von Geigy ermittelt.

In den Ergebnistabellen wird entweder der Wert für P numerisch angegeben oder durch folgende Symbole gekennzeichnet:

$P < 0{,}05 = +$
$P < 0{,}01 = + +$
$P < 0{,}005 = + + +$

C Experimenteller Teil

I. Die Plasmaproteine der Ratte und ihre Beeinflussung durch induzierende Pharmaka

1. Bluteiweißgehalte unbehandelter Ratten

Die wichtigsten Serumproteinfraktionen des menschlichen Blutes, ihre relative Verteilung, sowie ihre physiologische Funktion sind in Tab. 1 zusammengestellt.

Bei der Ratte liegen, wie Tab. 2 zeigt, prinzipiell gleiche Verhältnisse vor, doch finden sich zum Teil deutliche quantitative Unterschiede. Sie betreffen vor allem die Albumin- und die alpha 1-Globulin-Fraktion. In Übereinstimmung mit allen Literaturangaben fanden wir bei der Ratte beträchtlich geringere Albumin- und höhere α_1-Globulingehalte als beim Menschen; die β-Globulingehalte waren ebenfalls, jedoch weniger stark, erhöht. (BECKER et al. 1968)

2. Beeinflussung der Plasmaproteingehalte und deren Verteilung durch Phenobarbital und Hydantoin

Durch chronische Applikation der induzierenden Pharmaka Phenobarbital und Hydantoin in Dosen, die eine Lebervergrößerung bewirken, fanden wir in Übereinstimmung mit den Kurzzeitversuchen anderer Autoren nur geringe quantitative Veränderungen. (BECKER et al. 1968) Das ist in Tab. 3 angegeben. Wenig ausgeprägt, aber regelmäßig, war bei allen Tieren der relative Albuminanteil vermehrt und der schon normalerweise recht hohe α_1-Globulin-Anteil noch weiter erhöht. Die β- und γ-Globulin-Konzentrationen waren demgegenüber deutlich erniedrigt. Da die Gesamtproteingehalte ebenfalls gering anstiegen (Tab. 3), er-

Tabelle 1

Übersicht der wichtigsten isolierten Proteinfraktionen

Fraktion	Synonym	Anteil am Gesamtprotein	physiolog. Funktion
Präalbumine		0,1-0,5 %	Thyroxin-bindung?
Albumin		50-60 %	Onkotischer Druck
Glykoproteine			Transport-funktion
α1-Seromukoid	Orosomukoid	0,5 %	
α2-Makroglobulin		1,5-4,5 %	
α2-Haptaglobulin		0,9-1,9 %	Hb-Bindung
α2-Caeruloplasmin		0,3-0,5 %	kupferhaltig (Bindung, Transport)
β1-Transferrin	Siderophilin	3,0-6,5 %	Eisentransp.
Lipoproteine			Transport von Fetten u. Lipoiden sowie Sterinen
α1-Lipoprotein	α2-Lipoproteide	4,5-8 %	
α2-Lipoprotein		0,5-1,5 %	
β1-Lipoprotein	β-Lipoproteide	4-14 %	
Immunglobuline	(γ-Globulin-komponenten-System)		
γ A	γ_1A	1,0 %	Antikörper
γ M	γ_1M	0,7 %	
γ G	γ SS	13-20 %	
Fibrinogen		4,5 %	Gerinnung

Tabelle 2

Plasmaproteine beim Menschen und der Ratte

	Mensch	Ratte		
		Eigene Werte	Literatur	
			Becker et al.	Hartung et
Gesamteiweiß	6,72 g	6,8 g	6,7 -	6,9 g
Albumine	4,04 g			
Globuline	2,34 g			
Relativprozente				
Albumin	60 rel %	49 rel %	37 -	43 rel
α_1-Globulin	4,6 " %	19 " %	20,8 -	23,7 "
α_2-Globulin	7,5 " %	6 " %	6,0 -	7,4 "
ß -Globulin	12,1 " %	16 " %	19,2 -	20,8 "
y- Globulin	13,5 " %	9,5 " %	11,9 -	13,3 "

gaben sich für Albumin und α1-Globulin deutlich erhöhte Gesamtgehalte. Diese Wirkung war bei beiden induzierenden Substanzen qualitativ gleich, es bestanden jedoch geringe quantitative Unterschiede. Worauf die Erhöhung der Gesamtproteingehalte zurückzuführen ist, bleibt unklar. Echte Hyperproteinämien sind selten und kommen ausgeprägt nur beim Plasmocytom und besonderen Formen der Leberzirrhose vor. Es muß deshalb in Erwägung gezogen werden, ob es sich bei der pharmaka induzierten "Proteinzunahme" um eine Pseudohyperproteinämie und keine reale Bluteiweißvermehrung handelt. Eine Pseudohyperproteinämie könnte z. B. durch verminderte Flüssigkeitsaufnahme entstehen, was bei stärkerer Sedierung durch Phenobarbital denkbar erscheint. Gegen diese Annahme spricht allerdings, daß die Tiere vor allem bei längerer Pharmaka-Einnahme mit dem Trinkwasser die gleichen Flüssigkeitsmengen aufnahmen wie die entsprechenden Kontrollgruppen. Ebenso wurden bei Rattenkollektiven, die unserer Versuchsanordnung entsprechend Phenobarbital mit dem Trinkwasser erhalten hatten, unveränderte Hämoglobin- und Hämatokritwerte gefunden.

Als Ursache der erhöhten, an der oberen Grenze der Norm liegenden Serumproteingehalte der behandelten Tiere muß deshalb doch eine Steigerung der Plasmaproteinsynthese in Erwägung gezogen werden. Diese Frage kann wegen der zwangsläufig einsetzenden Gegenregulationen durch Analysen am intakten Tier natürlich nur schwer entschieden werden. Sie wurde deshalb in den folgenden Versuchsserien an Tieren untersucht, bei denen durch Blutentnahme, bzw. toxischer Leberschädigung die Bluteiweißgehalte erniedrigt waren.

Tabelle 3

Beeinflussung der Serumproteine normaler Ratten durch 3-monatige Applikation von Phenobarbital (0,1 %) und Thiohydantoin (0,05 %)

Dosis: Phenobarbital 50 mg/kg/die Thiohydantoin 25 mg/kg/die

	n	Gesamteiweiß	Albumin		α_1-Globulin		α_2-Globulin		ß-Globulin		y-Globulin	
		g/100 ml	rel %	g %	rel %	g %	rel %	g %	rel %	g %	rel %	g %
Kontrolle	5	5,69 g	43,4	2,58 g	15,9	0,88 g	6,4	0,35 g	18,7	1,03 g	15,6	0,85 g
Phenobarbital	4	5,95 g	45,3	2,67 g	19,3 *	1,14 g *	8,4 (*)	0,49 g (*)	16,5	1,00 g	11,1 *	0,65 g *
Δ %		+ 4,5 %	+4,3%	+10,3%	+21,3%	+29 %	+31%	+40 %	-18%	- 3 %	-29%	- 24 %
Thiohydantoin	5	6,53 g	47,1	3,06 g	16,2	1,05 g	7,0	0,45 g	18,6	1,20 g	11,9	0,77 g
Δ %		+ 14,7 %	+8,5%	+11,8%	+1,8%	+19 %	+9,3%	+29 %	-1 %	+16 %	-24%	- 9 %

* = $p < 0,05$

II. Bluteiweißgehalte bei experimenteller Entblutungshypovolämie und ihre Beeinflussung durch Pharmaka

Die Beeinflussung der Resynthese von Serumproteinen wurde zunächst an einer Tiergruppe geprüft, bei der durch Blutentnahme eine Hypovolämie hervorgerufen worden war. Das Blut wurde durch Herzpunktion entnommen. Der Blutverlust betrug im Durchschnitt etwa 1/4 des Gesamtblutvolumens. Die Entnahme größerer Blutmengen führte meist zum Exitus der Tiere.

1. Zeitverlauf der Resynthese der Bluteiweißkörper bei unbehandelten Tieren.

In Abständen von 1, 2 und 3 Tagen nach Entblutung wurden zur Beurteilung der Syntheseleistung der Leber das Gesamteiweiß, der relative Anteil der einzelnen Proteinfraktionen und deren absoluter Anteil in Gramm bestimmt. Es zeigte sich dabei, daß das Gesamteiweiß auch unmittelbar nach der Entblutung nur wenig verändert ist. Das erscheint verständlich, da für die biologisch notwendige Stabilität des osmotischen und onkotischen Druckes eine weitgehende Konstanz des Serumproteingehaltes notwendig ist.

Die Stabilität der Proteingesamtmenge nach größeren Blutverlusten wird durch ein System funktioneller und metabolischer Regulationen erreicht, dessen wesentliche Glieder eine Entleerung der Blutdepots mit gleichzeitiger Zentralisation des Kreislaufes, das Einströmen von Gewebsproteinen und eine Steigerung der Resynthese der Proteine in der Leber sind.

Die Synthesekapazität der Leber reicht beim Menschen zu einer täglichen Erneuerung von etwa 9 % der Leberproteine und 25 % der zirkulierenden Plasmamenge aus (Ciba: Statistische Tabellen). Physiologisch werden

6,7 % Albumin pro die = 17,2 g erneuert. Die Halbwertszeit beträgt für Albumin 17 - 27 Tage, für Globuline 20 - 35 Tage.

Die Halbwertszeiten bei der Ratte sind entsprechend der Steigerung aller Stoffwechselvorgänge erheblich geringer. Sie betragen für Albumin 3,1-3,5 Tage, für γ-Globulin 6,1 - 7,4 Tage. Die Syntheseleistung der Leber für Bluteiweiße liegt demnach bei der Ratte sicher erheblich über dem für den Menschen angegebenen Wert.

In Verbindung mit den erwähnten funktionellen Regulationen macht diese hohe Synthesekapazität der Rattenleber den zunächst überraschend erscheinenden Befund verständlich, daß die Gesamtgehalte der Serumeiweißkörper bei einem Verlust von 25 % des Gesamtvolumens am 1. Tag nur um wenige Prozent erniedrigt sind und schon innerhalb weniger Tage wieder normale Größen erreichen (Abb. 1). Durch Bestimmung der Gesamteiweißgehalte ist der Vorgang der Proteinsynthese aus den erwähnten Gründen nur unsicher zu erfassen. Deutliche Unterschiede hinsichtlich des initialen Abfalles und Resyntheseverlaufes zeigen jedoch die differenten Bluteiweißfraktionen. Am stärksten tritt der Abfall der Albuminfraktion in Erscheinung, die Globulinfraktionen, vor allem die α-Globuline, steigen initial demgegenüber relativ und teilweise absolut an (Tab. 4). Dieser Befund steht im Einklang mit Beobachtungen aus der Humanpathologie, daß bei Plasmaproteinverlusten oder pathologischen Synthesestörungen die Albuminverminderung durch eine α-Globulinzunahme kompensiert wird.

Auf Grund dieses Kompensationsvorganges tritt der Abfall (Abb. 1) der relativen Albuminwerte nach Blutverlust stärker in Erscheinung als der der absoluten Ge-

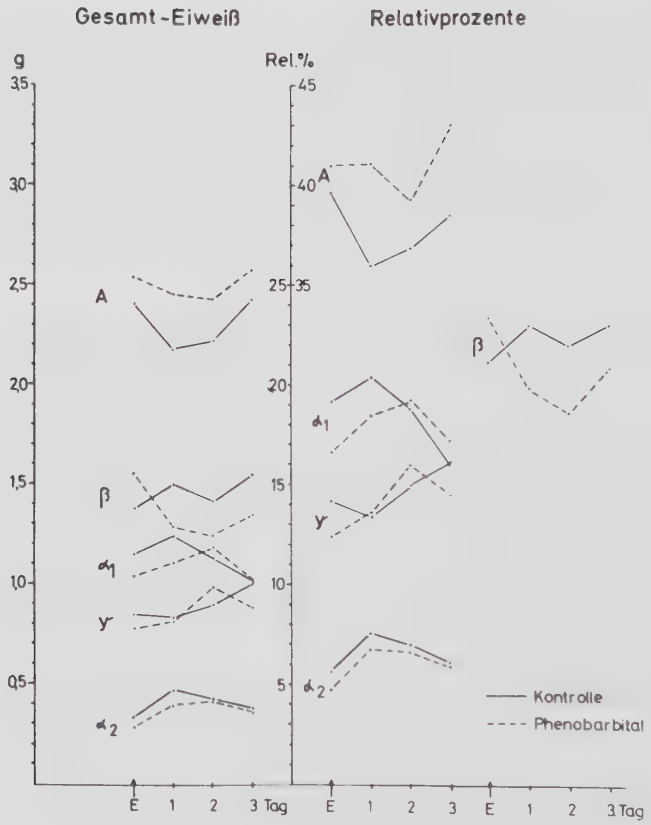

Abb. 1

Zeitverlauf der Resynthese der Bluteiweißkörper bei unbehandelten Tieren (Kontrolle) und 120 Tage mit Phenobarbital (50 mg/kg) induzierten Tieren nach vorausgegangener Entblutungshypovolämie. Absolutwerte und % Differenzen in Tab. 4 und 4 a.

samtgehalte. Relativ- und Absolutwerte steigen dann gleichlaufend fast linear an und liegen am 3. Tag wieder im Bereich der nicht entbluteten Kontrolltiere (Tab. 4 und 5).

Zur Beurteilung einer Beeinflussung der Synthesekapazität der Leber ist deshalb der Verlauf der relativen und absoluten Albuminwerte am besten geeignet. Das Verhalten der lebersynthetisierten Globuline ist wegen der Bedeutung anderer Faktoren dagegen unübersichtlich.

2. Beeinflussung der Resynthese der Bluteiweißkörper durch induzierende Pharmaka

a) Verlauf der Resynthese

Aus den Diagrammen der Abb. 1 ist ersichtlich, daß die Syntheseleistung der durch Pharmaka vergrößerten Leber in der steady-state-Phase sicher nicht eingeschränkt, sondern wahrscheinlich erhöht ist. Die in Abb. 2 dargestellten Elektrophoresediagramme aus dieser Versuchsreihe lassen schon sichtbar verbreiterte Albuminbanden bei den Seren der induzierten Tiere erkennen. Die quantitative Auswertung zeigt erhöhte Albumin- und α_1-Globulingehalte; der Albumin/Globulin-Quotient ist dabei deutlich erhöht.

b) Abhängigkeit der Resynthesebeeinflussung von der Applikationsdauer der Pharmaka

In einer zweiten Versuchsreihe wurde geprüft, ob die Kapazität der Albuminsynthese in allen Stadien der induzierten Lebervergrößerung erhöht ist. Obwohl nach unserem derzeitigem Wissen die Synthese von exkretorischen Proteinen (Albumin, Fibrinogen) ca. 90 %, die Synthese von lebereigenen Proteinen nur etwa 10 % der Gesamtproteinsynthese ausmacht, schien es denkbar, daß

Tabelle 4

Zeitverlauf der Resynthese der Bluteiweißfraktionen nach Blutentnahme

Relativgehalte

	vor Blutentnahme			1.Tag nach Blutentn.			2.Tag nach Blutentn.			3.Tag nach Blutentn.		
	K (n=5)	P (n=6)	Δ %	K (n=4)	P (n=4)	Δ %	K (n=4)	P (n=4)	Δ %	K (n=4)	P (n=4)	Δ %
Albumin	39,72	40,95	+3,08%	36,07	41,12	+13,90%	36,94	39,35	+6,25%	38,49	42,97	+11,30%
α_1-Globulin	19,17	16,59	-13,37%	20,43	18,53	-9,39%	18,81	19,28	+2,38%	16,08	17,18	+ 6,70%
α_2-Globulin	5,69	4,79	-15,84%	7,60	6,83	-10,19%	7,10	6,69	-5,80%	6,14	6,01	- 2,16%
ß -Globulin	21,20	23,40	+10,21%	23,07	19,82	-14,18%	22,08	18,62	-15,84%	23,06	20,82	- 9,85%
y -Globulin	14,17	12,46	-12,16%	13,55	13,65	+0,74 %	15,04	15,97	+6,04%	16,18	14,47	-10,58%

Zeichenerklärung: K = Kontrollratten
P = Mit Phenobarbital induzierte Ratten. (120 Tage/50 mg/kg)

Tabelle 5

Zeitverlauf der Resynthese der Bluteiweißfraktionen nach Blutentnahme

Gesamteiweißgehalte

	vor Blutentnahme			1.Tag nach Blutentn.			2.Tag nach Blutentn.			3.Tag nach Blutentn.		
	K (n=5)	P (n=6)	Δ %	K (n=4)	P (n=4)	Δ %	K (n=4)	P (n=4)	Δ %	K (n=4)	P (n=4)	Δ %
Albumin	2,40g	2,54g	+5,8%	2,18g	2,45g	+12,3%	2,22g	2,43g	+9,9%	2,43g	2,59g	+6,5%
α_1-Globulin	1,15g	1,03g	-10,5%	1,24g	1,10g	-19,4%	1,13g	1,19g	+5,3%	1,01g	1,03g	+2,9%
α_2-Globulin	0,34g	0,29g	-15,5%	0,46g	0,40g	-13,0%	0,42g	0,41g	-2,4%	0,38g	0,36g	-5,5%
ß- Globulin	1,27g	1,45g	+14,1%	1,40g	1,18g	-15,8%	1,32g	1,15g	-12,9%	1,45g	1,25g	-13,8%
y- Globulin	0,85g	0,77g	-9,5%	0,82g	0,81g	- 0 %	0,90g	0,98g	+8,8%	1,02g	0,87g	-14,8%
Gesamt - EW	6,01g	6,08g	+1,1%	6,10g	5,94g	-2,7 %	5,00g	6,16g	+2,8%	6,29g	6,10g	-4,7%

Zeichenerklärung: K = Kontrollratten
P = 120 Tage mit Phenobarbital induzierte Ratten.

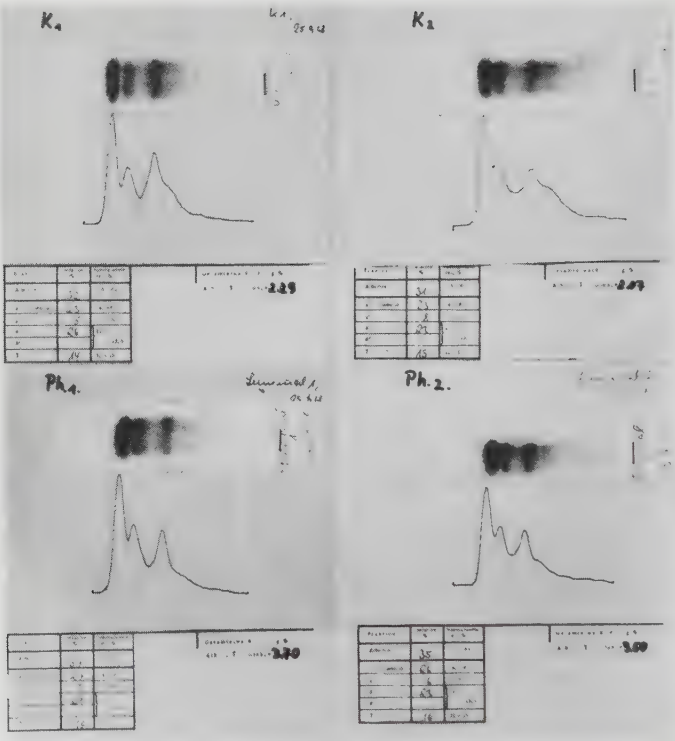

Abb. 2

Papierelektrophoresediagramme der Serumeiweißfraktionen von Kontrolltieren (K_1 + K_2) und 120 Tage mit Phenobarbital induzierten Tieren (Ph_1 + Ph_2) 2 Tage nach Entnahme von jeweils fünf ml Blut durch Herzpunktion. Versuchsprotokolle von Tieren aus der in Abb. 1 dargestellten Versuchsreihe.

die erhebliche Steigerung der Bildung hepatozellulärer Enzym- und Strukturproteine in der Wachstumsphase vorrangig erfolgt und mit einer gleichzeitigen gesteigerten Synthese von Plasmaproteinen konkurriert.

Nach den Ergebnissen der vorangegangenen Analysen des Resyntheseverlaufes wurden diese Untersuchungen bei allen Versuchsgruppen am 3. Tag nach der Blutentnahme durchgeführt. In Tab. 6 sind die Absolutwerte der Plasmaproteingehalte und deren relative Verteilung angegeben; Abb. 3 zeigt zur leichteren Vergleichbarkeit die prozentualen Differenzen der bei den verschieden lang mit Phenobarbital behandelten Tiergruppen gefundenen Mittelwerte von denen der Kontrollkollektive. In Übereinstimmung mit den in der 1. Versuchsreihe erhaltenen Resultaten, wurden sowohl bei den induzierten als auch bei den unbehandelten Tieren drei Tage nach der Entblutung nur gering veränderte Gesamtproteingehalte gefunden. Bei den elektrophoretisch getrennten Einzelfraktionen der Kontrolltiere waren auch hier die Albumingehalte absolut und wegen des reziproken Anstieges der Globulingehalte noch deutlicher relativ erniedrigt.

Die Beeinflussung der Resynthese durch Applikation von Phenobarbital zeigte eine klare Abhängigkeit von der Dauer der Pharmakazufuhr. In der Initialphase der induzierten Lebervergrößerung während des steilen Anstieges der Leberenzymgehalte ist die Resynthese von Albumin sicher nicht erhöht, sondern zeigt eher eine Tendenz zur Erniedrigung. Auch bei abgeschlossenem Organwachstum, jedoch noch nicht eingestelltem Gleichgewicht der Leberenzymspiegel findet sich noch keine Aktivierung. Eine sichere Steigerung läßt sich erst im Stadium des steady state nachweisen. Tiere, die nach mehrmonatiger chronischer Zufuhr von Phenobarbital entblutet wurden, glichen den Plasmaalbumin-

Tabelle 6

Abhängigkeit der Resynthesebeeinflussung von der Applikationsdauer von Phenobarbital

Versuchsgruppe	n	Ges.EW	Albumin		α_1-Globulin		α_2-Globulin		ß-Globulin		y-Globulin	
		g/100ml	rel %	g %	rel %	g %	rel %	g %	rel %	g %	rel %	g %
Kontrolle	8	6,21 g	43,87 ≈	2,73 g	21,00 ≈	1,31 g	5,25 ≈	0,32 g	16,00 ≈	0,99 g	13,87 ≈	0,86 g
12 Tg.Phenobar.	8	6,30 g	42,56 ≈	2,69 g	21,12 ≈	1,33 g	6,50 ≈	0,41 g	15,75 ≈	0,99 g	14,00 ≈	0,88 g
Δ %		+1,4 %	-3,00%	-2,5 %	+0,53%	+1,5 %	+23,80% *	+28,1% *	-1,56%	0	+0,80%	+2,3 %
Kontrolle	6	6,22 g	45,69 ≈	2,85 g	18,35 ≈	1,14 g	6,30 ≈	0,39 g	18,01 ≈	1,12 g	11,59 ≈	0,72 g
64 Tg.Phenobar.	6	6,20 g	44,59 ≈	2,78 g	20,14 ≈	1,25 g	5,37 ≈	0,33 g	19,25 ≈	1,19 g	10,11 ≈	0,64 g
Δ %		0 %	-2,40%	-2,3 %	+9,56%	+9,5 %	-14,70%	-14,7%	+6,84%	+6,8 %	-12,76	-12,6%
Kontrolle	15	6,18 g	38,11 ≈	2,37 g	21,27 ≈	1,32 g	7,47 ≈	0,46 g	20,90 ≈	1,30 g	11,84 ≈	0,73 g
180-200 Tg. Phenobarbital	15	6,05 g	42,36 ≈	2,59 g	23,81 ≈	1,45 g	6,33 ≈	0,38 g	19,53 ≈	1,19 g	7,32 ≈	0,44 g
Δ %		-2,2 %	+10,98	+10 %	+11,91	+10 %	-15,20	-17,4%	-6,55%	-8,5 %	-37,30 ***	-40 % ***

* = p 0,05

*** = p 0,001

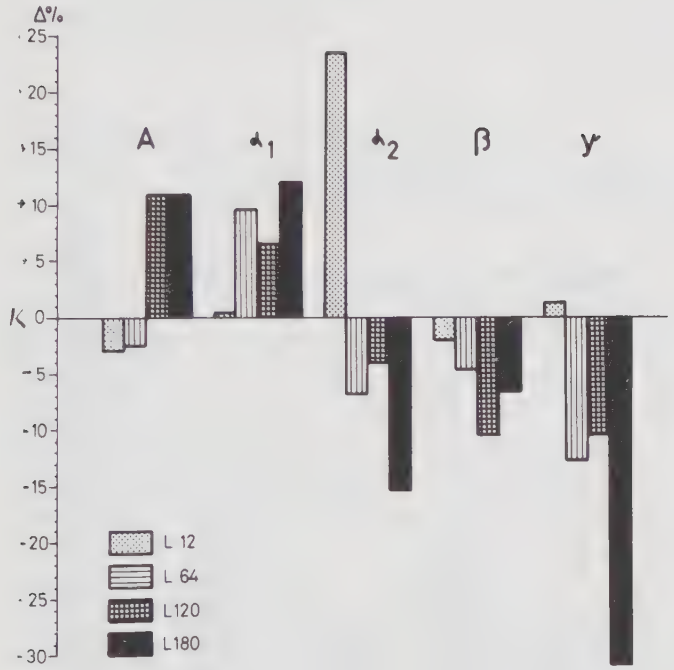

Abb. 3

Prozentuale Differenz der rel. Bluteiweißwerte verschieden lang mit Phenobarbital behandelter Tiere von den Werten unbehandelter Kontrollen (K = 100 %)

L 12 = 12 Tage Phenobarbital
L 64 = 64 " "
L 120 = 120 " "
L 180 = 180 " "

Applikation von Phenobarbital 0,1 % im Trinkwasser; Absolutwerte und statistische Beurteilung in Tab. 5.

verlust deutlich schneller aus, als die gleichzeitig mituntersuchten unbehandelten Kontrollen. Das verdeutlicht Abb. 4, in der zur besseren Vergleichbarkeit die relativen Bluteiweißwerte von Normaltieren sowie unbehandelte und 180 Tage mit Phenobarbital induzierten Tieren 3 Tage nach Blutentnahme gegenüber gestellt sind.

3. Bestimmung der Synthese von Plasma-Proteinen durch Analyse des Einbaus markierter Aminosäuren.

Eine Steigerung der Synthese von Plasmaproteinen durch Bestimmung der stationären Gehalte ist nur schwer zu erfassen, weil aus den oben erwähnten Gründen die hypovolämischen Veränderungen nur kurzdauernd und wenig ausgeprägt sein können. Daß trotzdem bei allen induzierten Tieren in der Gleichgewichtsphase ein beschleunigter Wiederanstieg der Albuminwerte nachweisbar war, macht die Annahme einer Synthesesteigerung zumindest wahrscheinlich.

Um das sicher nachzuweisen, bestimmten wir unter den gleichen Bedingungen der experimentellen Hypovolämie den Einbau von ^{14}C und ^{3}H-Leucin bzw. uniform ^{14}C markierten Aminosäuren in die Proteine des Plasmas. Wegen des differenten Verhaltens der Syntheseleistung in den verschiedenen Stadien der Induktion wurden Tierkollektive unmittelbar nach Abschluß der steilen Phase des Leberwachstums, sowie in dem stabilen Zustand des neuen Gleichgewichtes nach 120-tägiger Vorbehandlung untersucht. Da aus den Versuchen über den Zeitverlauf des Wiederanstieges der Albumingehalte hervorging, daß die Syntheseaktivität am stärksten in den ersten 3 Tagen nach der Entblutung ist, wurden die Einbauversuche in diesem Zeitraum durchgeführt.

Die markierten Aminosäuren wurden dabei eine Stunde vor Entnahme der zu analysierenden Blutproben intra-

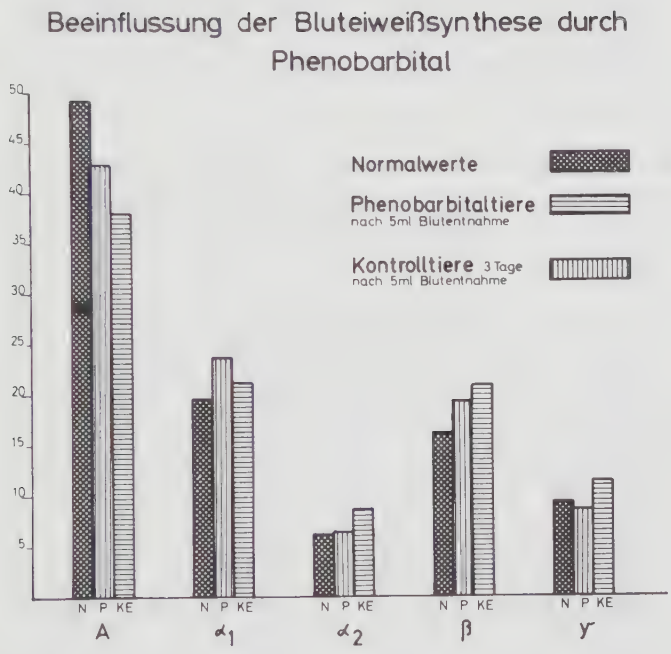

Abb. 4

Darstellung der relativen Bluteiweißwerte bei Normaltieren, unbehandelten Kontrolltieren und 180 Tage mit Phenobarbital (50 mg/kg/tägl.) induzierten Tieren 3 Tage nach vorausgegangener Entblutungshypovolämie.

peritoneal appliziert. Die Inkorporation in die Serumeiweißkörper wurde summarisch durch Aktivitätsbestimmungen im Gesamtserum und in den mit Perchlorsäure präzipitierten Proteinanteilen, sowie in den elektrophoretisch getrennten Eiweißfraktionen bestimmt. Sowohl bei den Kontrolltieren als auch bei den Phenobarbitalkollektiven wurden im Gesamtserum und in den ausgefällten Serumproteinen annähernd gleich große Impulsraten gefunden; entsprechend enthielt der Überstand der Perchlorsäurefällung nur mehr geringe Aktivitätsanteile.

Die markierten Vorstufen waren zum Untersuchungszeitpunkt in beiden Versuchsreihen danach größtenteils entweder in Proteine inkorporiert oder abgebaut und eliminiert.

Tabelle 7 bringt die Ergebnisse eines so durchgeführten Versuchs, in dem zunächst die Abhängigkeit der Inkorporationsrate zum Zeitpunkt des Resynthese-Stadiums geprüft wurde. Den Ergebnissen der Gehaltsbestimmung entsprechend fanden sich bei Normaltieren die Maxima der Einbau- und damit der Synthesewerte am zweiten Tag nach der Blutentnahme. Bereits am 3. Tage sanken die Inkorporationsraten wieder gering und im weiteren Verlauf bis zum 5. Tage mit zunehmender Restitution der Bluteiweißgehalte steil ab. Bei den mit Phenobarbital induzierten Tieren setzte die Synthese früher ein und war deshalb schon am 1. Tag nach der Entblutung relativ am stärksten erhöht. Im weiteren Verlauf glichen sich die Werte zunehmend denen der Kontrollgruppe an.

In den Tabellen 8 und 9 ist bei analog durchgeführten Versuchsreihen die Aktivitätsverteilung auf die einzelnen Serumeiweißfraktionen dargestellt. Es war ein überraschender Befund, daß sich die Gesamtaktivität des Serumproteins annähernd gleichmäßig auf alle

Tabelle 7

Inkorporation von ^{14}C-Leucin in die Serumproteine normaler und induzierter Ratten zu verschiedenen Zeitpunkten der Resynthese nach Blutentnahme

	1. Tag	2. Tag	3. Tag	5. Tag
Kontrolle	19 810 dpm	59 830 dpm	58 190 dpm	23 410 dpm
Phenobarbital 120 Tage	38 680 dpm	75 810 dpm	61 305 dpm	19 160 dpm
Δ %	+ 48,8 % dpm	+ 26 % dpm	+ 5 % dpm	- 18 % dpm

Angabe der dpm in dem C^{14}-gefüllten Protein aus 1 ml Serum.
Jede Zahl gibt den Mittelwert von je 3 Tieren an.

Eiweißfraktionen verteilte. Wegen der sehr unterschiedlichen Gehalte lag die spezifische Aktivität der Globulinfraktionen daher sogar deutlich über der des Albuminanteils. Das konnte bei dem ersten, 3 Tage nach Entblutung durchgeführten Versuch (Tabelle 8) möglicherweise auf eine schon weitgehend abgelaufene Resynthese des Albumins zurückgeführt werden. Bei einem einen Tag nach Blutentnahme durchgeführten Parallelversuch wurden jedoch qualitativ gleiche Resultate erhalten (Tabelle 9). Es wurden nur den Ergebnissen der Tabelle 7 entsprechend quantitative Unterschiede gefunden.

Bei den behandelten Tieren dieser Versuchsreihe, die sich schon in der Gleichgewichtsphase der Phenobarbitalinduktion befanden, waren die Einbauraten zu beiden Untersuchungszeitpunkten in allen Serumfraktionen absolut und spezifisch erhöht. Zu Beginn der Resynthesephase (Tab. 9) besaß hier die Albuminfraktion mit einer Steigerung von 74 % die weitaus stärkste Inkorporationserhöhung. Die Markierung der Globulinfraktionen war ebenfalls vermehrt. 3 Tage nach der Entblutung war die Steigerung der Albuminmarkierung noch deutlich, jedoch erwartungsgemäß weniger ausgeprägt als am ersten Tag. Der Einbau in die Globulinfraktionen stieg dagegen weiter an. Überraschend war in beiden Versuchsreihen die außerordentlich intensive, den Proteingehalten nicht entsprechende Inkorporationssteigerung im γ-Globulinbereich. Es ist zu diskutieren, ob dafür die in der induzierten Leber nachweislich gesteigerte Synthese von Gerinnungsfaktoren verantwortlich ist, die im Bereich der γ-Globulinbande lokalisiert sind (Tabelle 1).

Wie bei der Untersuchung der Proteingehalte wurde auch bei der Bestimmung der Aminosäureinkorporation eine deutliche Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Pharmakainduktion gefunden. In Tabelle 10 sind die Ergebnisse eines in gleicher Anordnung wie bei den Kollektiven

Tabelle 8

Inkorporation von ^{14}C-Leucin in die Serumproteine hypovolämischer Ratten

Proteinfraktion	absolute Aktivität dpm ^{14}C/1 ml Serum			spezif. Aktivität dpm ^{14}C/mg Protein		
	K	L	Δ %	K	L	Δ %
Gesamtprotein	58 110	109 910	+ 75,5 %	924	1 717	+ 85,8 %
Albumin	12 800	20 680	+ 61,6 %	646	899	+ 39 %
α_1-Globulin	14 180	20 820	+ 46,8 %	977	1 225	+ 25 %
α_2-Globulin	12 850	26 960	+ 109,8 %	3 134	7 702	+ 146 %
ß- Globulin	9 080	14 270	+ 57,1 %	589,6	1 019	+ 73 %
y- Globulin	9 200	21 060	+ 128,9 %	1 010	3 290	+ 226 %

Untersuchung 3 Tage nach Blutentnahme. K = Mittelwerte von 5 Kontrolltieren
L = Mittelwerte von 5 Tieren mit 120 tägiger Phenobarbitalvorbehandlung
(50 mg/kg/tgl)

Tabelle 9

Inkorporation von ^{14}C-Leucin in die Serumproteine hypovolämischer Ratten

Proteinfraktion	absolute Aktivität dpm ^{14}C/1 ml Serum			spezif. Aktivität dpm ^{14}C/mg Protein		
	K	L	Δ %	K	L	Δ %
Gesamtprotein	74 145	125 598	+ 69,3 %	1 230	1 953	+ 58,7 %
Albumin	16 727	29 022	+ 73,5 %	770	1 189	+ 54,0 %
α_1-Globulin	17 417	23 772	+ 36,5 %	1 124	1 458	+ 29,7 %
α_2-Globulin	16 230	25 396	+ 56,5 %	3 528	5 644	+ 59,0 %
ß- Globulin	12 839	17 988	+ 40,1 %	1 427	1 836	+ 28,6 %
y- Globulin	10 932	29 420	+ 169,0 %	1 215	3 198	+ 163,2 %

Untersuchung 1 Tag nach Blutentnahme. K = Mittelwerte von 3 unbehandelten Kontrolltieren. L = Mittelwerte von 3 Tieren mit 120 tägiger Phenobarbitalvorbehandlung (50 mg/kg/tgl.)

von Tabelle 8 und 9 durchgeführten Versuches wiedergegeben, bei dem die induzierten Tiere erst 12 Tage mit Phenobarbital vorbehandelt worden waren. Sowohl im Gesamtserum als auch in den einzelnen Proteinfraktionen waren die absoluten und spezifischen Aktivitäten nur mehr geringfügig und statistisch nicht mehr signifikant erhöht. Die ß- und α_2-Globulinfraktionen lagen sogar deutlich unter den Werten des Vergleichskollektivs.

III. Beeinflussung der Serumproteinveränderungen bei experimenteller Leberzirrhose durch induzierende Pharmaka

1. Veränderungen der Serumeiweißgehalte bei der Thioacetamid-Leberzirrhose der Ratte

Nachdem die Entblutungsversuche wahrscheinlich gemacht hatten, daß die durch Pharmakainduktion vergrößerte Leber in der Lage ist, beschleunigt Serumproteine zu synthetisieren, wurde in einer 2. Versuchsreihe untersucht, ob sich diese Wirkung auch bei pathologischen Leberveränderungen, wie vor allem bei der Leberzirrhose, die durch Syntheseminderung zu erniedrigten Serumalbumingehalten führt, nachweisen läßt.

a) Veränderungen der Bluteiweißwerte bei menschlicher und tierexperimenteller Leberzirrhose

Bei der menschlichen Leberzirrhose zeigen sich im Elektropherogramm besonders deutlich ein Albuminabfall und häufig ein unverhältnismäßig starker γ-Globulin-Anstieg. (Tab. 11)

Tabelle 10

Inkorporation von ^{14}C-Aminosäuren in die Serumproteine hypovolämischer Ratten

Proteinfraktion	absolute Aktivität dpm ^{14}C in 1 ml Serum			spezif. Aktivität dpm ^{14}C/mg Protein		
	K	L	Δ %	K	L	Δ %
Gesamtprotein	101 781 ± 9 201	117 549 ± 6 864	+ 16 %	2 264	2 506	+ 12 %
Albumin	24 022 ± 3 788	25 283 ± 283	+ 5,2 %	1 210	1 290	+ 6,6 %
α_1-Globulin	20 731 ± 2 623	22 639 ± 1 916	+ 9,2 %	2 190	2 330	+ 6,39 %
α_2-Globulin	23 732 ± 4 970	25 725 ± 1 693	+ 8,4 %	10 060	8 620	- 14,3 %
ß -Globulin	19 578 ± 3 178	17 344 ± 1 389	- 11,4 %	2 720	2 390	- 12,1 %
y- Globulin	13 931 ± 10 085	26 742 ± 4 932	+ 92 %	2 220	4 160	+ 86,5 %

Untersuchung 2 Tage nach Entnahme von 5 ml Blut je Tier.
K = Mittelwerte von 8 Kontrolltieren.
L = Mittelwerte von 7 Tieren mit 12 tägiger Phenobarbitalvorbehandlung (50 mg/kg/tägl.)p. o

Die Erzeugung einer der menschlichen Leberzirrhose adäquaten Erkrankung im Tierexperiment ist sehr problematisch. Tierexperimentelle Leberzirrhosen können diätetisch durch Mangelernährung, vor allem durch Cholinmangel, erzeugt werden oder durch chronische Zufuhr nekrotoxischer Substanzen wie Thioacetamid, Tetrachlorkohlenstoff, Nitrosamine u. a. (Lit. bei HARTROTT 1964). Vor allem die durch Thioacetamid hervorgerufene Leberzirrhose soll der menschlichen Zirrhose hinsichtlich zahlreicher morphologischer und biochemischer Parameter sehr ähnlich sein (HARTUNG 1967, BRODEHL 1961). Wir bedienten uns deshalb dieses tierexperimentellen Zirrhosemodells und wandten die gleiche Methode an, die in den erwähnten Untersuchungen zu einer progredienten Leberzirrhose geführt hatte.

In Tab. 11 sind die bei manifester Thioacetamid-Zirrhose ermittelten Bluteiweißgehalte dargestellt. Der Vergleich mit den Serumeiweißwerten bei der menschlichen Leberzirrhose zeigt qualitativ gleiche, jedoch quantitativ weniger ausgeprägte Veränderungen. Die typischen Zeichen der menschlichen Erkrankung, die Erniedrigung der Albumine und Erhöhung der γ-Globuline finden sich auch bei der experimentellen Leberzirrhose.

b) Verlauf der Thioacetamid-Leberzirrhose bei der Ratte

Bei der zur Leberzirrhose-Erzeugung verabreichten Dosis von 10 mg TAA/kg/die (0,02 % im Trinkwasser) verstarben etwa 10 % der Tiere in der initialen Vergiftungsphase. Die restlichen Tiere erholten sich und überlebten den Versuchszeitraum von ca. 12 Monaten. Nach morphologischen und histologischen Zwischenuntersuchungen zeigten die Tiere nach etwa 6 Monaten sowohl makroskopisch als auch mikroskopisch sichtbar einen deutlichen zirrhotischen Umbau.

Tabelle 11

Vergleich der Elektropherogramme bei menschlicher Leberzirrhose und der TAA-Zirrhose der Ratte.

	Mensch-Normalwert	Leberzirrhose
A	60 rel %	33 rel %
α_1	4,6 " %	3 " %
α_2	7,5 " %	6 " %
β	12,1 " %	12 " %
γ	13,5 " %	46 " %

	Ratte-Normalwert	TAA-Leberzirrhose
A	49 rel %	42 rel %
α_1	19 " %	14 " %
α_2	6 " %	7 " %
β	16 " %	22 " %
γ	9,5 " %	14 " %

Thioacetamidzirrhose durch sechsmonatige Aufnahme von 10 mg/kg TAA tägl. mit dem Trinkwasser.

Tabelle 12

Rel. Bluteiweißwerte verschieden lang mit Thioacetamid behandelter Ratten

	Albumin	α_1-Globulin	α_2-Globulin	ß-Globulin	y-Globulin
Normalwerte n = 6	49 %	19 %	6 %	16 %	9,5 %
TAA 190 Tg. n = 3	39,33 %	14,00 %	7,00 %	24,00 %	15,33 %
TAA 200 Tg. n = 4	40,75 %	14,00 %	7,00 %	22,00 %	16,25 %
TAA 205 Tg. n = 4	41,75 %	16,75 %	5,75 %	18,75 %	16,80 %
TAA 232 Tg. n = 3	42,19 %	12,35 %	6,76 %	24,94 %	12,14 %
TAA 250 Tg. n = 4	39,90 %	11,92 %	8,93 %	25,07 %	14,14 %

Schon zum Zeitpunkt der 1. Serumeiweißanalyse nach 6 Monaten fanden sich die oben beschriebenen Zeichen der bestehenden Leberzirrhose (Tab. 12). Bei weiterer TAA-Zufuhr blieben diese Veränderungen im wesentlichen konstant und zeigten bis zur letzten Analyse 9 Monate nach Beginn der Thioacetamid-Applikation keine weitere Progredienz mehr. Die Rattenleber besitzt eine außerordentlich hohe Regenerationsfähigkeit, das Restparenchym und die Regenerate sind offenbar in der Lage, die Bluteiweißspiegel in der beobachteten Höhe annähernd konstant einzustellen.

c) Rückbildung der Bluteiweißkörper nach Absetzen von Thioacetamid

Nach vorausgegangener 6-monatiger Zufuhr zeigte sich innerhalb 8 Wochen nach Absetzen von Thioacetamid eine nur schwache Rückbildungstendenz. Sie äußerte sich in einer geringen Abnahme der γ-Globuline bei gleichzeitiger Zunahme vor allem der α_1-Globuline. Die Albuminwerte blieben praktisch unverändert, zeigten also keine Tendenz zur raschen Normalisierung. (Tab. 13).

2. Beeinflussung der Bluteiweißveränderungen zirrhotischer Ratten durch induzierende Pharmaka.

Die Untersuchungen wurden zum Zeitpunkt der deutlich feststellbaren Leberzirrhose nach 6-monatiger Applikation von Thioacetamid begonnen. Die Tiere wurden dabei in drei Versuchsgruppen eingeteilt.

1. Eine Kontrollgruppe, in Abbildungen und Tabellen als TAA-Gruppe bezeichnet, die 6 Monate lang mit Thioacetamid behandelt wurde.
2. Eine Gruppe, die ab 6. Monat 0,1 %iges Phenobarbital mit dem Trinkwasser bekam (Gesamtdosis 50 mg/kg/die).

Tabelle 13

Verhalten der Bluteiweißwerte zirrhotischer Ratten bei Absetzen von Thioacetamid

	Versuchsgruppe	Albumin	α_1-Globulin	α_2-Globulin	ß-Globulin	y-Globulin
1.	Normalwerte n=6	49 rel %	19 rel %	6 rel %	16 rel %	9,5 rel %
2.	TAA 6 Monate n=6	42,15 " %	13,96 " %	6,73 " %	21,93 " %	14,16 " %
3.	TAA 6 Monate n=6 + 8 Wochen H_2O	41,95 " %	15,76 " %	6,52 " %	20,95 " %	13,77 " %
	%uale Differenz zwischen 2. + 3.	- 0,58 %	+12,80 %	-3,18 %	- 4,68 %	- 2,38 %

Zeichenerklärung: 2. TAA = Kollektiv, das 6 Monate mit Thioacetamid behandelt wurde.
3. TAA + H_2O = Nach Absetzen von Thioacetamid 8-wöchige Zufuhr von Wasser.

3. Eine Gruppe, die ab 6. Monat 0,05 %iges Thiohydantoin erhielt (Gesamtdosis 25 mg/kg/die).

In Tab. 14 und 15 sind die in den Elektropherogrammen ermittelten Relativanteile der einzelnen Serumproteinfraktionen in den Kontrollgruppen und den mit Phenobarbital induzierten Tieren wiedergegeben. Zur besseren Übersicht des zeitlichen Verlaufes der hier beobachteten Differenzen sind die Relativwerte der einzelnen Fraktionen in Abb. 5 in Form eines Säulendiagramms dargestellt. Es ermöglicht den Vergleich der Werte normaler Kontrolltiere, mit den 6 Monate lang mit Thioacetamid behandelten Versuchstieren und den nach 6-monatiger Thioacetamidbehandlung zusätzlich mit Phenobarbital induzierten Tiergruppen.

Auffallendes Ergebnis dieser Versuche ist, daß in den ersten Tagen der Phenobarbitalbehandlung in der Phase des induzierten Leberwachstums die Albumingehalte im Vergleich mit den bereits erniedrigten TAA-Werten noch deutlich weiter absinken (Abb. 5, Tab. 14 und 15). Nach Beendigung der Leberwachstumsperiode steigen die relativen Albumingehalte wieder kontinuierlich an und liegen bei Erreichen der Gleichgewichtsphase sogar gering über den Gehalten der TAA-Gruppe. Normale Albuminkonzentrationen wurden jedoch auch bei noch länger durchgeführten orientierenden Versuchen nicht wieder erreicht. Diese Verläufe zeigen eine vollkommene Übereinstimmung mit den Resultaten der Resyntheseversuche nach experimenteller Hypovolämie (Abb. 1).

Die gleiche Analogie besteht hinsichtlich des Verlaufes der α_1-Globulin-Gehalte. Sie steigen schon in der Induktionsphase deutlich über den Wert des TAA-Kollektivs an und übersteigen teilweise sogar die Gehalte der ungeschädigten Normaltiere. Bei längerer Einwirkungszeit findet sich zwar wieder ein kontinuierlicher Abfall; erhöhte Werte im Vergleich mit dem

Tabelle 14

Beeinflussung der Bluteiweißwerte zirrhotischer Ratten durch induzierende Pharmaka
Phenobarbitalwerte bezogen auf die Werte gleichzeitig untersuchter TAA-Tiere.
Nach 6-monatiger Zufuhr von Thioacetamid verschieden lange Applikation von Phenobarbital. Dosisangaben im Text.

	n	Albumin	α_1-Globulin	α_2-Globulin	ß-Globulin	y-Globulin
TAA	4	39,33 rel %	14,00 rel %	7,00 rel %	24,00 rel %	15,33 rel %
TAA + P 5 Tage	4	35,66 " %	19,66 " %	6,33 " %	21,00 " %	17,33 " %
Δ %		- 9,42 %	+40,37 % *	- 9,41 %	-12,64 %	+13,00 %
TAA	4	40,75 rel %	14,00 rel %	7,00 rel %	22,00 rel %	16,25 rel %
TAA + P 13 Tage	4	35,25 " %	21,25 " %	6,50 " %	20,50 " %	16,50 " %
Δ %		-13,64 % **	+51,73 % **	-7,18 %	- 6,93 %	+ 1,48 %
TAA	4	41,75 rel %	16,75 rel %	5,75 rel %	18,75 rel %	16,80 rel %
TAA + P 18 Tage	4	39,50 " %	20,30 " %	5,50 " %	18,00 " %	16,80 " %
Δ %		- 5,59 %	+21,20 %	-4,35 %	- 4,06 %	± 0
TAA	4	42,19 rel %	12,35 rel %	6,76 rel %	24,94 rel %	12,14 rel %
TAA + P 47 Tage	4	39,99 " %	18,17 " %	7,80 " %	22,70 " %	11,25 " %
Δ %		- 5,22 %	+47,00 % *	+15,36 %	- 9,20 %	- 7,41 %
TAA	4	39,90 rel %	11,92 rel %	8,03 rel %	25,07 rel %	14,14 rel %
TAA + P 62 Tage	4	38,41 " %	17,03 " %	8,33 " %	20,59 " %	15,23 " %
Δ %		- 3,97 %	+42,70 %	* 6,80 %	-18,05 %	+ 7,68 %

P < 0,05 * P < 0,01 ** P < 0,005 ***

Tabelle 15

Beeinflussung der Bluteiweißwerte zirrhotischer Ratten durch induzierende Pharmaka
Phenobarbitalwerte bezogen auf die Werte des Thioacetamid-Gesamtkollektivs.

Versuchsgruppe	n	Albumin	α_1-Globulin	α_2-Globulin	β-Globulin	γ-Globulin
TAA-Gesamt	22	42,15 rel %	13,96 rel %	6,73 rel %	21,93 rel %	14,16 rel %
TAA + P 5 Tage	4	35,66 rel %	19,66 rel %	6,33 rel %	21,00 rel %	17,33 rel %
Δ %		-15,10 %	+40,12 %	-9,58 %	- 4,55 %	+23,78 %
TAA + P 13 Tage	4	35,25 rel %	21,25 rel %	6,50 rel %	20,50 rel %	16,50 rel %
Δ %		-16,08 % ***	+51,78 % ***	-7,15 %	- 6,82 %	+17,85 % **
TAA + P 18 Tage	4	39,50 rel %	20,30 rel %	5,50 rel %	18,00 rel %	16,80 rel %
Δ %		- 5,96 %	+45,00 % **	-21,43 %	-18,19 % *	+20,00 % **
TAA + P 47 Tage	4	39,99 rel %	18,17 rel %	7,80 rel %	22,70 rel %	11,25 rel %
Δ %		- 5,22 % *	+30,10 % **	+15,83 %	+ 3,29 %	-20,57 %
TAA + P 62 Tage	4	38,41 rel %	17,03 rel %	8,33 rel %	20,59 rel %	15,23 rel %
Δ %		- 8,55 %	+21,64 %	+19,00 %	- 6,41 %	+ 8,78 %
TAA + P 89 Tage	4	41,39 rel %	16,77 rel %	7,35 rel %	17,51 rel %	16,93 rel %
Δ %		- 1,46 %	+19,78 %	+ 5,00 %	-20,41 %	+20,92 %

P $<$,005 * P $<$ 0,001 ** P $<$ 0,005 ***

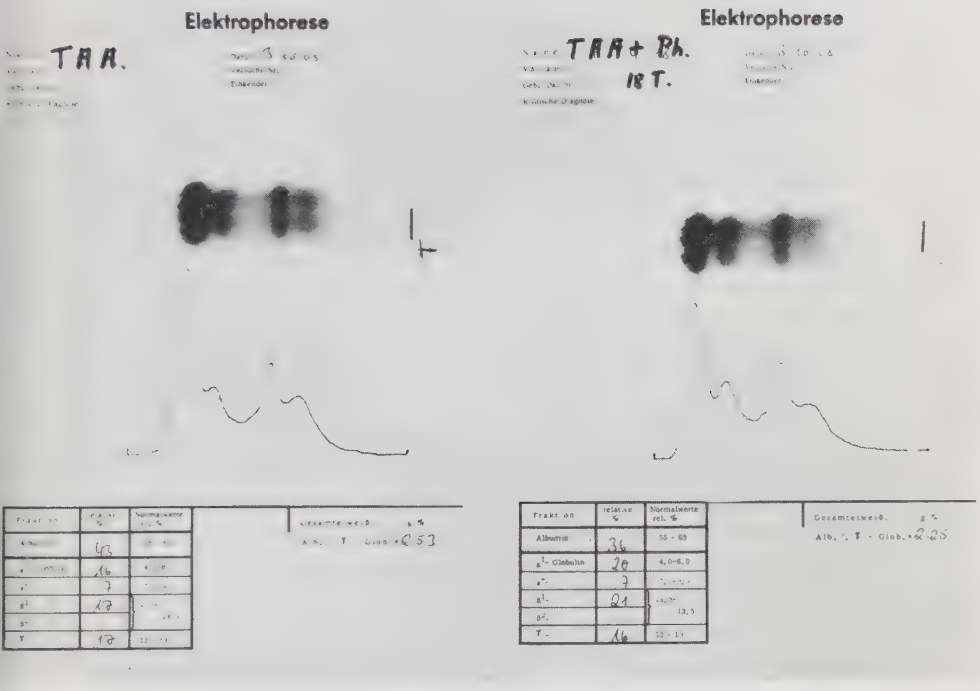

Abb. 5

Elektrophorogramme von zwei Ratten aus den Kollektiven der Tab. 14.

TAA = 6 Monate 10 mg/kg Thioacetamid tägl.

TAA + Ph $_{18}$ = nach gleichlanger Thioacetamid-Applikation zusätzliche Zufuhr von 0,1 % Phenobarbital = 50 mg/kg mit dem Trinkwasser während 18 Tagen.

Zirrhose-Kollektiv bleiben aber durchweg erhalten. Die α_2-Globuline zeigen anders als bei den Entblutungsversuchen nur wenig ausgeprägte Gehaltsabweichungen. Auch die in der TAA-Gruppe erhöhten ß-Globulin-Gehalte werden weniger eindrucksvoll beeinflußt als die Albumin- und α_1-Globulin-Fraktionen. Übereinstimmend mit der Phenobarbitalwirkung bei normalen Tieren (Tab. 3) und den Ergebnissen der Resyntheseversuche besteht jedoch auch hier sicher eine deutliche Tendenz zu einer zunehmenden Reduktion und damit zur Normalisierung. Die typischen Zeichen der manifesten Zirrhose in der TAA-Gruppe, die erhöhten Y-Globulingehalte, werden durch Induktion in keinem Falle erniedrigt; es finden sich während der ersten beiden Behandlungsmonate sogar durchweg deutlich erhöhte Relativanteile. Erst in der letzten etwa 3 Monate behandelten Versuchsgruppe sind die Y-Globulingehalte etwas erniedrigt, liegen aber noch im Schwankungsbereich der Zirrhosegruppe. Thiohydantoin, das bei Normaltieren und hypovolämischen Ratten eine relativ ausgeprägte Wirkung gezeigt hatte, war in der angewandten Dosierung von 25 mg/kg bei zirrhotischen Ratten nur wenig wirksam. (Tab. 16). Auch die unter der Phenobarbitalinduktion beobachtete initiale Depression trat hier nicht auf. Möglicherweise war die wegen der schlechten Löslichkeit sehr geringe Dosierung der Substanz unzureichend.

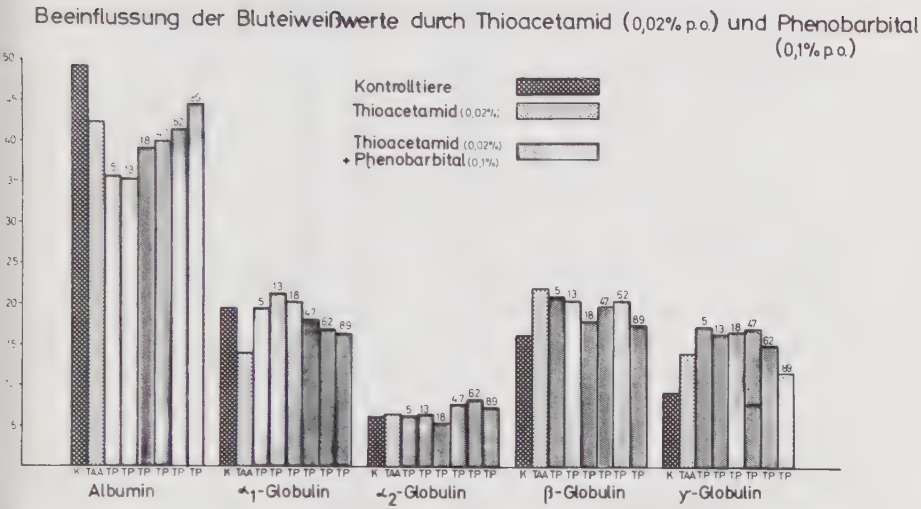

Abb. 6

Beeinflussung der Bluteiweißveränderungen zirrhotischer Ratten durch Induktion mit Phenobarbital. Thioacetamidzufuhr 0,02 % mit dem Trinkwasser während 6 Monaten. Anschließend p. o. Applikation von 50 mg/kg Phenobarbital bei den mit TP bezeichneten Gruppen. Behandlungszeit (Tg) mit Phenobarbital ist über den Säulen angegeben.

Tabelle 16

Beeinflussung der Bluteiweißwerte zirrhotischer Ratten durch Thiohydantoin

Nach 6-monatiger Zufuhr von Thioacetamid 25tägige Applikation von Thiohydantoin

	n	Gesamteiweiß	Albumin	α_1-Globulin	α_2-Globulin	ß-Globulin	γ-Globulin
TAA	6	6,71 g	41,95%≈2,81g	15,76 %≈1,05g	6,52 % ≈ 0,43 g	20,95%≈1,40 g	13,77%≈0,92 g
TAA+Thio-hydantoin	8	7,11 g	43,49%≈3,08g	15,36 %≈1,1 g	5,59 % ≈ 0,39 g	23,16%≈1,64 g	12,45%≈0,88 g
Δ %			+ 3,51 %	- 2,62 %	- 14,31 %	+ 10,47 %	- 9,61 %

D Diskussion

In den Untersuchungen der vorliegenden Arbeit sollte geklärt werden, ob in der durch Pharmakainduktion vergrößerten Leber nur diejenigen Enzyme vermehrt sind, die mit der Aktivierung und erhöhten Synthese der mikrosomalen Metabolisierungssysteme verbunden sind, oder ob hier eine generelle Steigerung aller Enzymfunktionen der Leber vorliegt.

Als geeignete Beurteilungsgrundlage erschien dazu die Prüfung, ob die Synthese von Bluteiweißkörpern bei Normaltieren, nach starkem Blutverlust und bei verminderter Neubildung während einer experimentellen Leberschädigung durch vorausgegangene Applikation induzierender Substanzen beeinflußt wird.

Die Bluteiweißgehalte nicht entbluteter und nicht geschädigter Normaltiere wurden durch die Applikation der lebervergrößernden Pharmaka Phenobarbital und Thiohydantoin auch bei langer Applikationszeit nur wenig verändert. Es fand sich zwar bei allen Tieren ein gering erhöhter relativer Albuminanteil, sowie eine deutliche Steigerung der α_1-Globulingehalte. Obwohl die Trinkmengen der Tiere normal waren und keine Zeichen einer Exsikkose vorlagen, war hier als Ursache an das Bestehen einer Pseudohyperproteinämie zu denken. Dagegen sprach jedoch das sehr differente Verhalten der einzelnen Fraktionen. Es schien deshalb denkbar, daß die geringe, jedoch konstante Erhöhung Ausdruck einer gesteigerten Syntheseleistung der Leber ist, die die Bluteiweißgehalte auf den oberen Normbereich der Regulationsbreite einstellt.

Für diese Annahme waren Untersuchungen von REMMER anzuführen (REMMER 1970), der bei mit Phenobarbital behandelten Tieren eine gesteigerte Albuminsynthese in

einem "in vitro-System" fand. Auf das Vorliegen einer erhöhten Kapazität der Serumproteine synthetisierender Enzyme in der induzierten Leber weisen die Ergebnisse unserer ersten Versuchsreihe hin, bei der durch die Entnahme einer größeren, eben noch tolerierten Blutmenge, die Resynthesemechanismen induziert und wie im isolierten System die Repressionsmechanismen vorübergehend ausgeschaltet waren. Obwohl durch Einstrom von Eiweiß aus dem extravasalen Raum der Abfall der Gesamtproteingehalte unter diesen Bedingungen nicht sehr ausgeprägt war, fand sich ein ausreichend deutlicher Abfall der Albumingehalte, dessen Rückbildung eine Beurteilung der Synthesekapazität der Leber ermöglichte.

Der Wiederanstieg der Albumingehalte wurde in Abhängigkeit von der Einwirkungsdauer des induzierenden Pharmakons unterschiedlich beeinflußt. In der initialen Phase des Leberwachstums fand sich stets eine Verlangsamung der Albuminbildung. Hier scheint die Synthese von Leberproteinen mit der der Bluteiweißkörper zu konkurrieren. Im steady state war die Albumin-Resynthese dagegen sicher beschleunigt.

Die erhöhte Synthesekapazität war besonders eindrucksvoll unmittelbar nach der Blutentnahme. Der Anstieg der Albuminwerte bei den mit Phenobarbital behandelten Tieren war im Vergleich zur Kontrolle hier besonders deutlich. Die Synthesesteigerung erstreckte sich nicht nur auf Albumin, sondern auch auf die Globuline. Vor allem α_1-Globulin war ganz charakteristisch erhöht und zeigte überhaupt die stärkste Anstiegsrate. Die γ-Globuline waren dagegen deutlich, die ß-Globuline weniger stark vermindert.

Die Beurteilung der Syntheseleistung aus dem Verlauf der Plasmaproteinspiegel ist wegen des Einstromes extravasaler Proteine, wie schon weiter oben aufge-

führt, schwierig. Auch bei nachweisbarer Steigerung der Proteingehaltszunahme ist es außerdem nicht möglich zu entscheiden, inwieweit diese auf einer Erhöhung anaboler oder einer Hemmung kataboler Mechanismen beruht. Den sicheren Nachweis einer erhöhten Synthese erbrachten unter gleichen Bedingungen durchgeführte Inkorporationsversuche. Es wurde eine erhöhte Einbaurate im Gesamtprotein, sowie in den Einzelfraktionen, hier besonders im Albumin- und α_1-Globulin-Anteil gefunden. Auch hier ließ sich eine deutliche Abhängigkeit der Inkorporationssteigerung von der Induktionsphase nachweisen. Untersuchungen, ob die herabgesetzten Albumingehalte in der durch Thioacetamid hervorgerufenen zirrhotischen Leber ebenfalls positiv beeinflußt werden können, ergaben prinzipiell die gleichen Resultate. Auch hier wurde eine biphasische Wirkung gefunden. Die durch Thioacetamid schon erniedrigten Albumingehalte sanken während der Einwirkungszeit von Phenobarbital in der initialen Phase der Lebervergrößerung noch weiter ab. Sie erreichten erst im Stadium des steady state wieder die Thioacetamidwerte und scheinen sich bei fortgesetzter Applikation weiter zu normalisieren. Bei Abschluß der Beobachtungszeit nach dreimonatiger Behandlung waren aber die Normalwerte noch nicht wieder erreicht. Auch die α_1-Globulingehalte zeigten wie bei den Entblutungsversuchen eine besonders ausgeprägte Erhöhung, die umgekehrt zum Verhalten der Albumine in den Initialstadien einsetzte, die Normwerte überschritt und in der Phase des steady state wieder auf dem Normbereich liegende Werte zurückging. Im Gegensatz zu diesen Befunden zeigten die y-Globulingehalte keine Tendenz im Sinne einer Verbesserung der zirrhotisch bedingten Proteinveränderung. Sie waren auch bei längerer Induktionsdauer eindeutig weiter erhöht und sanken erst bei sehr langer Applikation der Pharmaka unbedeutend ab.

Der Anstieg der Albumingehalte und der hepatozellulär synthetisierten Globuline deuten darauf hin, daß auch in der toxisch geschädigten Leber durch Pharmakainduktion der Anteil an funktionsfähigem Parenchym vermehrt und damit eine erhöhte Synthese von Bluteiweißkörpern ermöglicht wird. Diese Annahme wird durch gleichzeitig erhobene makroskopische und histologische Leberbefunde gestützt. Die Untersuchungen haben insgesamt gezeigt, daß induzierende Pharmaka in der initialen Leberwachstumsphase offenbar durch Konkurrenz von Leberenzym- und Plasmaenzymsynthesen für den Gesamtorganismus wichtige funktionelle Leistungen herabsetzen können. Das gilt sowohl für die Resynthese der Bluteiweißkörper nach Blutverlust als auch für die verminderte Serumeiweißsynthese in der zirrhotischen Leber. In dieser Phase muß bei einer vorgeschädigten Leber mit einer funktionellen Verschlechterung gerechnet werden. Bei längerer Pharmakaapplikation kann nach Abschluß der Leberwachstumsphase durch die erhöhte Synthesekapazität des vermehrt verfügbaren Parenchyms dagegen unter beiden Bedingungen eine positive Wirkung beobachtet werden. Eine bleibende negative Wirkung der Pharmakaapplikation im Sinne einer verstärkten Schädigung konnte jedoch auch bei manifester Thioacetamid-Leberzirrhose in keiner Versuchsreihe festgestellt werden.

E Zusammenfassung

Bei männlichen und weiblichen Sprague-Dawley-Ratten wurde die Beeinflussung der Bluteiweißsynthese durch induzierende Pharmaka bei Normaltieren, bei experimenteller Hypovolämie, sowie nach vorausgegangener Leberschädigung durch Thioacetamid untersucht. Dazu wurden die Gesamteiweißgehalte mit der Biuret-Methode, die relativen und absoluten Plasmaproteinwerte durch Auftrennung mittels Papier- und Membranfolienelektrophorese, sowie die Inkorporation markierter Aminosäuren in Gesamtprotein und die differenten Plasmaproteinfraktionen bestimmt.

Folgende Ergebnisse wurden erzielt:

1) Nach chronischer Applikation von Phenobarbital und Thiohydantoin bei Normaltieren waren die Gesamtproteingehalte gering erhöht. Die relativen Anteile von Albumin, α_1- und ß-Globulin gesteigert, y-Globulin erniedrigt. Es wird diskutiert, ob als Ursache eine Pseudohyperproteinämie oder eine echte Steigerung der Proteinsynthese anzunehmen ist.

2) Nach experimenteller Hypovolämie durch Blutentnahme wurden die Gesamtproteingehalte durch kompensatorisches Einströmen von Gewebseiweiß auch unmittelbar nach der Entblutung nur wenig verändert. Es wurde jedoch eine Verschiebung der Plasmaproteinzusammensetzung gefunden. Die Albumingehalte waren relativ und absolut erniedrigt, die Globulingehalte erhöht. Normale Bluteiweißwerte wurden bereits nach etwa 3 Tagen wieder erreicht. Der Anstieg der relativen Albuminwerte war bei den mit induzierenden Pharmaka vorbehandelten Tieren in der initialen Phase des Leberwachstums verlangsamt, nach Abschluß der Vergrößerung und Erreichen des enzymatischen Gleichgewichtes dagegen beschleunigt. Der Einbau

markierter Aminosäuren in Blutproteine war in der Gleichgewichtsphase deutlich erhöht.

3) Bei Ratten mit einer durch Thioacetamid hervorgerufenen Leberzirrhose wurden der menschlichen Zirrhose qualitativ entsprechende, quantitativ jedoch geringer ausgeprägte Veränderungen gefunden. Bei Applikation induzierender Pharmaka wurde wie bei der Entblutungsresynthese eine biphasische Beeinflussung der Serumproteine beobachtet. Auch hier sanken während der Wachstumsphase die Albuminspiegel, wahrscheinlich durch Konkurrenz der Synthese von Leberenzymproteinen und exkretorischen Proteinen noch unter den schon erniedrigten Spiegel der Zirrhosetiere ab. Nach Erreichen der Gleichgewichtsphase stiegen die Albumingehalte relativ und absolut wieder kontinuierlich über die Werte der unbehandelten Zirrhosetiere hinausgehend an. Die Albumingehalte normaler Kontrolltiere wurden jedoch auch bei mehrmonatiger Pharmakainduktion nicht erreicht. α_1, α_2 und ß-Globulingehalte induzierter Zirrhosetiere zeigten ebenfalls eine erhöhte Tendenz zur Normalisierung. Die y-Globulingehalte blieben dagegen weiter unverändert erhöht.

F Literaturverzeichnis

1. BECKER, F. F. u. B. P. LANE:
Amer. J. Pathol. 52, 211 (1968)

2. BEISENHERZ, G., BOLZE, H. J., BÜCHER Th., CZOK, R., GARBADE, K. H., MEYER-ARENDT, E. u. G. PFLEIDERER:
Z. f. Naturforsch. 8 b, 555 (1953)

3. BRODEHL, S.:
Klin. Wschr. 39, 95 b (1961)

4. CUTZ, C. and YAFFE, S. S.:
Amer. J. Dis. child 104, 516 (1962)

5. CONNEY, A. H.:
Pharmacol. Rev. 19, 317 -366 (1967)

6. FRANKEN, F. H. u. W. HAGELSKAMP:
DMW. 95, 1613 (1970)

7. GOLDBERG, L.:
Proc. Euron. Soc. Study Drug Toxicity 7, 159 (1966)

8. HARTROTT, W. S.:
In "The Liver". (Vol. 2) Roullier C.
Ed. Acad. Press, New York, 1904, pp. 477-514

9. HARTUNG, H., STREICHER, H.-S.:
Acta hepato-splenol. (Stuttg.) 14, 292 (1967)

10. HARTUNG, H., OEHMIG, M., u. STREICHER, M. S.:
Der Anaesthesist 18, 255 (1969)

11. KLAASEN, C. D.:
J. Pharmacol. Exp. Ther. 218, 168 (1969)

12. KLAASEN, C. D. and PLAA, G. L.:
J. Pharmacol. Exp. Ther. 361, 161 (1968)

13. KORANSKY, W., u. SCHULTE-HERMANN, R.:
Proc. IV, Intern. Congress on Pharmacol. Basel 1969, (Schwabe & Co. Publishers Basel-Stuttgart) Vol. IV, 277 (1970)

14. KUNZ, W., SCHAUDE, G., SCHMID, W. u. SIESS, M.:
Proc. Europ. Soc. Study Drug. Toxicity 7, 138 (1966) a

15. KUNZ, W., SCHAUDE, G., SCHMID, W. u. SIESS, M.:
Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmakol. 254, 470 (1966) b

16. KUNZ, W. und SCHNIEDERS, B.:
Proc. of the IV Internat. Congress on Pharmacol Basel 1969. (Schwabe & Co. Publishers Basel-Stuttgart) Vol. IV (1970)

17. OBERDISSE, E., HOCHSTRATE, C. and MERKER, H.S.:
Proc. IV, Internat. Congress on Pharmacol. Basel 1969. (Schwabe & Co. Publishers, Basel-Stuttgart) Vol. IV, 318 (1970)

RICHTER, E., GRÜN, M. u. KÜHN, H. A.:
Verh. dtsch. Ges. im Med. 75, 369 (1969)

18. REMMER, H.:
Klin. Wschr. 36, 335 (1958)

19. REMMER, H.:
Drug. Tolerance. In Ciba Found. Symposium on Enzymes and Drug Action 276 (1962)

20. REMMER, H. und MERKER, J. H.:
Klin. Wschr. 41, 276 (1963)

21. REMMER, H. und CASALS, S.:
Naunyn-Schmiedebergs Arch. Path. exp. Pharmakol. 269, 455 (1971)

22. SHER, S. P.:
Toxicol. Appl. Pharmacol. 18, 780 (1971)

Rudolf Möckel

Kassel, den 4. 12. 71

LEBENSLAUF

Am 18. 9. 1942 wurde ich als Sohn des Oberleutnants Rudolf Möckel und dessen Ehefrau Elsewith Möckel, geb. Siebecke, in Marburg an der Lahn geboren. Mein Vater ist 1942 in Rußland gefallen. Meine Mutter heiratete in 2. Ehe 1946 den praktischen Arzt Dr. med. G. Unger.

Die Volksschule besuchte ich in Marburg, später in Rothwesten bei Kassel. Das Abitur legte ich im Frühjahr 1963 auf der Goetheschule in Kassel ab.

Mein medizinisches Studium nahm ich im Sommersemester 1963 in Marburg auf. Dort legte ich 1964 das Vorphysikum, 1966 das Physikum und am 20. 1. 1970 das Staatsexamen ab. Die Medizinalassistentenzeit habe ich am Stadtkrankenhaus in Kassel absolviert. Seit dem 1. 6. 1971 bin ich als Assistenzarzt auf einer internen Station im Burgfeldkrankenhaus in Kassel-Wilhelmshöhe tätig.

Meine akademischen Lehrer in Marburg waren folgende Professoren und Dozenten:

Beckmann, Behrendes, Bommer, Brück, Buchholz, Dimroth, Drawaert, du Mesnil de Rochemont, Exner, Gedigk, Hensel, Heuser, Hildebrandt, Jakob, Karlson, Koransky, Korb, Lang, Linneweh, Mahr, Marghescu, Mann, Martini, Marx, Matthes, Petry, Pots, Rodeck, Rodenhäuser, Rohen, Schiff, Schirren, Schleyer, Schmid, Schmitz-Moormann, Schwaiger, Seidel, Siegert, Straub, Streicher, Vogt, Voss, Walcher, Zilliken.

Herrn Professor Dr. W. Kunz danke ich
für die freundliche Überlassung des
Themas und sein jederzeit verständnis-
volles Entgegenkommen.

Herrn Professor Dr. W. Schmid danke ich
für die Übernahme des Correferates.